

SOLID PREPARATION COMPOSITION

Patent number: JP5310558
Publication date: 1993-11-22
Inventor: HAYASHI HIROYUKI; others: 01
Applicant: LION CORP
Classification:
- **international:** A61K9/14; A61K9/20; A61K47/10; A61K47/26
- **european:**
Application number: JP19920143345 19920507
Priority number(s):

Abstract of JP5310558

PURPOSE:To obtain a solid preparation composition having excellent disintegration, an improved unpleasant feeling such as dust in keeping the composition in one's mouth, not causing tabulating damage.

CONSTITUTION:A solid preparation composition comprises 10-90wt.% mannitol and/or lactose, blended with sorbitol powder or the granule having <60g/ml bulk density. The composition is applicable in the field of medicine such as tablet, troche, chewable agent or pill.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-310558

(43)公開日 平成5年(1993)11月22日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 6 1 K 9/14	A	7329-4C		
9/20	D	7329-4C		
	E	7329-4C		
47/10	B	7433-4C		
	Z	7433-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2(全7頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平4-143345	(71)出願人	000006769 ライオン株式会社 東京都墨田区本所1丁目3番7号
(22)出願日	平成4年(1992)5月7日	(72)発明者	林 博幸 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(72)発明者	轟木 玲子 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(74)代理人	弁理士 白村 文男

(54)【発明の名称】 固形製剤組成物

(57)【要約】

【構成】 マンニトールおよび/または乳糖を10～90重量%含有し、嵩比重が60g/ml未満のソルビトール粉粒体が配合された固形製剤組成物。

【効果】 崩壊性が良く、粉っぽさ等の口の中に含んだ時の不快感が改善され、打錠障害を起こさない。錠剤、トローチ剤、チュアブル剤、丸剤など、医薬品、食品分野に応用。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 マンニトール及び／または乳糖を含有する製剤に、嵩比重60g/100ml未満のソルビトール粉粒体を配合したことを特徴とする固形製剤組成物。

【請求項2】 マンニトール及び／または乳糖を、固形製剤全重量に対して10～90重量%含有する請求項1に記載の固形製剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は食品、医薬品などの分野において、崩壊性が良く、口中に含んだ時の不快感、たとえば、舌ざわり、粉っぽさが改善され、かつ打錠障害の改善された固形製剤組成物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】マンニトール及び乳糖の粉粒体は、結合性が低くそのため固形製剤としたときに、特に打錠をともなう固形製剤では崩壊性に大きく寄与し、崩壊性に優れた固形製剤を得ることができる。また、崩壊剤として一般的なカルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどのセルロース系化合物が、非水溶性のため口中に含んだ時に舌ざわりが悪い、粉っぽいといった不快感を与えるのに対し、マンニトール及び乳糖は、水溶性のため口中に含んだ時、比較的不快感が少ないという特性を有する。

【0003】しかしながら一方で、マンニトール及び乳糖の低い結合性は、打錠時の打錠障害、たとえばキャッピング等を発現し易い。このため、セルロース系化合物、アクリル酸系化合物、糖類またはゼラチンといった結合性の強い物質を湿式添加法もしくは直接的添加法により添加し打錠障害の防止を図っている。しかし、このような方法によって製造された製剤は、マンニトール及び乳糖の持つ特性を十分に活用できず、崩壊性が悪い、溶出性が悪い、口中に含んだ時舌ざわりが悪い、粉っぽいなどの問題があった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、口中に含んだ時の触感、味がよく、速やかに崩壊し、有効成分の溶出性が良好な固形製剤を調製することを目的とするものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】上記の如き問題点を解決すべく鋭意検討した結果、マンニトール及び／または乳糖を含有する製剤に、嵩比重60g/100ml未満のソルビトール粉粒体を配合することにより、他の添加剤、たとえばセルロース系化合物、アクリル酸系化合物、ゼラチンなどの配合量低減が図れ、崩壊性に優れ、口中に含んだ時の不快感が改善され、かつ打錠障害が改善された固形製剤組成物が得られることを見いだした。

【0006】

【発明の実施態様】本発明の固形製剤組成物では、マン

ニトールおよび乳糖の少なくとも一種が用いられ、良好な崩壊性が得られる。

【0007】本発明に用いられるマンニトールの粒径には、特に制約はないが、口中に含んだ時の不快感、たとえば口腔内での刺激、ザラツキなどを考慮して、平均粒子径600μm以下のものが好ましい。また、流動性が不十分な場合には、微粉タイプのマンニトールを造粒したものを使用してもさしさわらない。

【0008】本発明に用いられる乳糖の粒径についても、特に制約はないが、マンニトールの場合と同様に、平均粒子径600μm以下のものが好ましい。また、流動性の不十分な場合には、微粉タイプの乳糖を造粒したもの、たとえばセルロース系化合物、アクリル酸系化合物、ゼラチンなどで造粒したものを使用してもさしさわらない。

【0009】マンニトール、乳糖の配合量は各々単独の場合、併用の場合に限らず固形製剤全体に対して10～90重量%の範囲が適当であるが、好ましくは、30～80重量%である。10重量%未満では、マンニトール及び乳糖の寄与が低下し崩壊性が悪くなる。また90重量%を越えると、打錠障害に関してその解決が困難なものとなる。

【0010】さらに、本発明では嵩比重60g/100ml未満、好ましくは35～55g/100mlのソルビトールが用いられる。ソルビトールの粒子径を制約するものではないが、好ましくは平均粒子径600μm未満のものがよい。

【0011】本発明に用いられるソルビトールの配合量は、固形製剤全体量に対して、1～80重量%の範囲が適当であるが、好ましくは5～40重量%である。1重量%未満の場合、ソルビトールによる十分な結合性が得られないため、打錠障害の改善が図れなかったり、他の賦形剤、例えばセルロース系化合物、アクリル酸系化合物等の配合量の低減が図れず、口中での服用感が不快なものとなる。逆に、80重量%を越える場合、ソルビトールによる結合性が強固となるため、崩壊性が遅延する、溶出性が遅延するなど、従来の問題に対しての解決が達成されない。

【0012】次に、本発明の製剤の製造法について説明する。打錠に於いては、通常その製法中に湿式添加法が用いられる場合、直接打錠法より多くの場合に崩壊性の遅延が認められる。

【0013】本発明の構成成分を打錠する場合も同様であり、好ましくは、直接打錠法による打錠が良い。しかしながら、有効成分の安定性確保、溶出速度、吸収速度等の製剤設計によっては、湿式造粒物の打錠が必要なことがある。本発明は、製造法を制限するものでなく、直接打錠法以外の方法を用いることもできる。

【0014】製剤設計にかかわる目的を達成させるため、本発明の製剤は、上記3成分以外に、カルボキシメ

チルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤、コーンスターチ、結晶セルロースなどの賦形剤、セルロース系高分子、アクリル酸系高分子などの結合剤、コーティング剤を配合して製剤してもよいが、これらの添加物はなるべく水溶性のものをいい、その配合量はできるだけ低量にするほうが好ましい。また、サッカリンナトリウム、アスパルテームなどの甘味剤、メントールなどの清涼剤、着香剤、着色剤の如き添加剤を添加することができる。

【0015】本発明にかかわる固形製剤としては、錠剤、トローチ剤、チュアブル剤、丸剤など、医薬品、食品分野に幅広く応用可能である。本発明の製剤には、用途に応じて各種薬効成分、嗜好成分を添加することができ、その一例を挙げれば以下の通りである。

【0016】マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミンなどの抗ヒスタミン薬。カフェイン類、テオフィリンなどの強心利尿薬。リン酸ジヒドロコデイン、デキストロメトर्फアン類などの鎮咳薬。グアイフェネシン、グアヤコールスルホン酸カリウムなどの去痰薬。塩化リゾチーム、システイン類などの喀痰溶解薬。塩化セチルピリジニウム、塩酸クロルヘキシジンなどの局所殺菌薬、塩酸メクリジン、臭化水素酸スコポラミンなどの鎮暈薬。アセトアミノフェン、エテンザミド、ア

マンニトール	250mg
乳糖	146mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4mg
結晶セルロース	50mg
ケイ酸マグネシウム	50mg
ソルビトール（嵩比重54g/100ml）	50mg
ステアリン酸マグネシウム	6mg
計	556mg

【0019】上記実施例1の処方に従い、マンニトール（東和化成工業（株）製）、結晶セルロース（旭化成（株）製、乳糖（フロイント産業（株）製）、ケイ酸マグネシウム（協和化学工業（株）製）、ステアリン酸マグネシウム（日本油脂（株）製）、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達（株）製）および嵩比重54g/100mlのソ

マンニトール	250mg
乳糖	146mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4mg
結晶セルロース	50mg
ケイ酸マグネシウム	50mg
ソルビトール（嵩比重49g/100ml）	50mg
ステアリン酸マグネシウム	6mg
計	556mg

【0021】上記実施例2を実施例1と同様の手順にて打錠した。ただし、ソルビトールは嵩比重49g/100ml（メルク社製ソルビトールインスタント770

マンニトール	250mg
乳糖	146mg

スピリンなどの解熱鎮痛薬。ケイ酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムなどの制酸薬。ビタミンB類、ビタミンC類などのビタミン薬。センノシド類、ピサコジルなどの緩下薬。ウイキュウ、ショウキョウ、ケイヒなどの健胃薬。その他、鎮静薬、鎮痙薬、消化酵素剤、カルシウム補給薬など薬効成分。クエン酸、リンゴ酸などの酸味料、グルタミン酸ナトリウム、イノシン酸ナトリウムなどの調味料などの嗜好成分を添加することができる。

【0017】

【発明の効果】本発明方法によれば、打錠障害が改善され、錠剤硬度等の物性が確保された打錠品を得られるうえに、従来から多用されている非水溶性高分子、例えば崩壊剤としてのカルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、賦形剤としての結晶セルロース等の低減が計れることによって、口腔内での不快感が改善される。さらに、崩壊性が優れることから、嗜好性が重要となる食品分野に利用できるほか、薬物の溶出性、吸収性を向上させることができ、速効性を期待される医薬品として好適である。

【0018】

【実施例】

実施例1

ルビトール（メルク社製ソルビトールインスタント11578）をV型ブレンダーで混合し、打錠機（菊水製作所（株））を用い打錠を行った。なお打錠条件は、回転数20r.p.m、打錠圧1.5ton、径11.0mmにて打錠した。

【0020】実施例2

3)のものをういた。

【0022】比較例1

250mg
146mg

ヒドロキシプロピルセルロース	4mg
結晶セルロース	50mg
ケイ酸マグネシウム	50mg
ソルビトール (嵩比重69g/100ml)	50mg
ステアリン酸マグネシウム	6mg

計 556mg

【0023】上記比較例1を実施例1と同様の手順にて打錠した。ただし、ソルビトールは嵩比重69g/100ml

0ml (東亜化成工業 (株) 製) のものを用いた。

【0024】比較例2

マンニトール	250mg
乳糖	146mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4mg
結晶セルロース	50mg
ケイ酸マグネシウム	50mg
ソルビトール (嵩比重73g/100ml)	50mg
ステアリン酸マグネシウム	6mg

計 556mg

【0025】上記比較例2を実施例1と同様の手順にて打錠した。ただし、ソルビトールは嵩比重73g/100ml (東亜化成工業 (株) 製) のものを用いた。

【0026】実施例1、2および比較例1、2について打錠障害の有無を評価した。結果、実施例1、2は問題なく打錠成型されたのに対し、比較例1、2では、キャツピングの発現が認められた。

【0027】実施例3～6、比較例3

マンニトール、結晶セルロース、合成ヒドロタルサイト、およびソルビトール (嵩比重54g/100ml) の粉粒体を表1に示す重量比で混合し、設定重量560mgにて、実施例1と同様に打錠した。

【0028】

【表1】

	マンニ トール	結晶セル ロース	合成ヒドロ タルサイト	ソルビ トール	打錠 障害	崩壊 時間
	(混合重量比)					
比較例3	8	2	1	0	×	33秒
実施例3	7	2	1	1	◎	48秒
実施例4	6	2	1	2	◎	85秒
実施例5	4	2	1	4	◎	155秒
実施例6	2	2	1	6	◎	183秒

打錠障害評価基準

×：キャツピングのため、成型困難。

○：成型品に一定の衝撃を与えたとき、一部にキャツピングが認められる。

◎：キャツピングを認めない。

【0029】表1に従い成型したものを打錠障害、および口腔内における崩壊速度を評価した結果、ソルビトールの量が少ないと打錠障害が発現し、また逆にその量が多いと崩壊時間の遅延が認められた。

【0030】実施例7

マンニトール	250.0mg
乳糖	146.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4.0mg
結晶セルロース	50.0mg
ケイ酸マグネシウム	50.0mg
ソルビトール (平均粒子径200μm)	50.0mg
1-メントール	0.6mg
サッカリンナトリウム	0.4mg
ステアリン酸マグネシウム	6.0mg

計 557.0mg

【0031】ソルビトール(嵩比重54g/100ml) (メルク社製ソルビトールインスタント11578) の平均粒子径200μmを用い、実施例1と同様に製造し

た。

【0032】実施例8

マンニトール	250.0mg
乳糖	146.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4.0mg
結晶セルロース	50.0mg
ケイ酸マグネシウム	50.0mg
ソルビトール (平均粒子径650 μ m)	50.0mg
1-メントール	0.6mg
サッカリンナトリウム	0.4mg
ステアリン酸マグネシウム	6.0mg

計 557.0mg

【0033】ソルビトール (嵩比重45g/100ml)
1) (メルク社製ソルビトールインスタント7703)
の平均粒子径650 μ mを用い、実施例1と同様に製造
した。実施例7および8ともに打錠障害は見られなかつ
た。

【0034】また、成型物をパネラー8名で評価した結
果、実施例7および8ともに、舌ざわり、粉っぽさ等の
口腔内不快感はなかった。一方、実施例7では口腔内で
の不快感ザラツキ等は感じられなかったのに対し、実施

例8ではザラツキ等の口腔内刺激を感じた。

【0035】実施例9、10、比較例4、5
マンニトール、結晶セルロース、乳糖、ソルビトール
(嵩比重54g/100ml)の粉粒体を表2に示す重
量比で混合し、設定重量560mgにて、実施例1と同
様に打錠した。

【0036】

【表2】

マンニ　：結晶セル：乳　糖　：ソルビ								
	トール		ロース		トール	打錠	口当り	
	(混合重量比)					障害	(粉っぽさ)	
実施例9	3	：	0	：	1　：	1	○	粉っぽくない
実施例10	1	：	0	：	3　：	1	○	粉っぽくない
比較例3	3	：	1	：	1　：	0	×	粉っぽい
比較例4	1	：	1	：	3　：	0	×	粉っぽい

表2の結果から明らかなように、本発明の製剤は打錠適
性および、口当りに於てに優れた機能を有することが確

認された。

【0037】実施例11 (鎮痛薬)

塩酸メクリジン	25.0mg
臭化水素酸スコポラミン	0.1mg
無水カフェイン	25.0mg
マンニトール	250.0mg
乳糖	100.0mg
結晶セルロース	40.0mg
コーンスターチ	22.6mg
ソルビトール (11578)	80.0mg
1-メントール	0.3mg
サッカリンナトリウム	0.4mg
オレンジフレーバー	0.3mg
ステアリン酸マグネシウム	6.3mg

計 550.0mg

直接打錠法により、実施例1と同様に製した。

【0038】実施例12 (眠気防止薬)

無水カフェイン	50.0mg
塩酸チアミン	0.7mg
塩酸ピリドキシン	0.7mg
マンニトール	232.0mg
乳糖	156.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4.0mg
結晶セルロース	40.0mg

ソルビトール (7703)	50.0mg
l-メントール	0.4mg
アスパルテーム	10.0mg
ステアリン酸マグネシウム	6.2mg

計 550.0mg

直接打錠法により、実施例 1 と同様に製した。

【0039】実施例 13 (鼻炎用薬)

マレイン酸クロルフェニラミン	2.0mg
塩化リゾチーム	10.0mg
グリチルリチン	5.0mg
ケイ酸マグネシウム	20.0mg
マンニトール	250.0mg
乳糖	129.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0mg
結晶セルロース	40.0mg
コーンスターチ	26.0mg
ソルビトール (7703)	50.0mg
l-メントール	0.3mg
アスパルテーム	10.4mg
オレンジフレーバー	0.3mg
ステアリン酸マグネシウム	6.0mg

計 550.0mg

【0040】混合攪拌造粒機を用い、ケイ酸マグネシウム、マレイン酸クロルフェニラミンに、ヒドロキシプロピルセルロース水溶液を徐々に添加し造粒したものを、

乾燥させ、以後実施例 1 と同様に打錠した。

【0041】実施例 14 (ビタミン薬)

塩酸チアミン	0.7mg
酪酸リボフラビン	1.0mg
塩酸ピロドキシシン	4.0mg
アスコルビン酸	150.0mg
ニコチン酸	8.0mg
パントテン酸カルシウム	4.0mg
マンニトール	130.0mg
乳糖	100.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	3.5mg
結晶セルロース	60.0mg
ソルビトール (11578)	70.0mg
アスパルテーム	12.0mg
ヨーグルトフレーバー	0.5mg
ステアリン酸マグネシウム	6.3mg

計 550.0mg

直接打錠法により、実施例 1 と同様に製した。

【0042】実施例 15 (鎮咳去痰薬)

リン酸ジヒドロコデイン	5.0mg
マレイン酸クロルフェニラミン	2.0mg
ノスカピン	10.0mg
マンニトール	240.0mg
乳糖	146.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4.0mg
結晶セルロース	40.0mg
コーンスターチ	24.0mg
ソルビトール (11578)	60.0mg
アスパルテーム	12.0mg

l-メントール	0.2mg
ヨーグルトフレーバー	0.3mg
ステアリン酸マグネシウム	6.5mg
計 550.0mg	

直接打錠法により、実施例 1 と同様に製した。

剤は、口中での崩壊性が良好で、粉っぽさや不快な舌ざわりなどはなかった。

【0043】以上の実施例 11～15 はいずれも打錠障害を起こすことなく、製造できた。また、得られた各製

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁵
A 6 1 K 47/26

識別記号 庁内整理番号
B 7433-4C
Z 7433-4C

F I

技術表示箇所